生活环境因素暴露对支气管哮喘非急性发作期患者呼出气一氧化氮值水平的影响

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0593

胡晓锋[1,3] 蔡光云[2,3] 萧鲲[1,3] 许浦生[2,3] 余春红[1,3] 林海焕[1,3]

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目（C2019006）

1.510450 广东省广州市， 广州市第一人民医院白云医院呼吸与危重症医学科；
2.510260 广东省广州市， 广州医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科；
3.510062 广东省广州市， 广东省健康管理学会基层医疗及健康教育专业委员会；
通讯作者：许浦生，硕士生导师，广州医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科主任医师，呼吸与危重症医学科副主任；广东省健康管理学会基层医疗及健康教育专业委员会主任委员；邮箱:13802525927@139.com；

【摘要】目的：分析生活环境因素暴露对支气管哮喘非急性发作期患者 FeNO 值水平的影响，以提高临床医生利用 FeNO 管理哮喘的效能。**方法：**纳入 2018 年 7 月至 2020 年 6 月期间，在广州医科大学附属第二医院呼吸内科门诊就诊的支气管哮喘非急性发作期的患者作为研究对象，通过问卷调查的方法收集资料，问卷信息主要包括病史、人口学资料、生活环境暴露情况，并搜集肺功能、支气管激发或支气管舒张试验、呼出气一氧化氮的检查资料。将收集到的 109 例支气管哮喘患者分成三组，FeNO 低水平组（FeNO＜25ppb）共 47 例，FeNO 中水平组（25≤FeNO≤50ppb）共 35 例，FeNO 高水平组（FeNO＞50ppb）共 27 例，采用有序多分类 Logistic 回归分析方法探寻对 FeNO 值水平测定的环境影响因素。**结果：**有吸烟史、家人在家吸烟、家中有饲养宠物与哮喘患者的 FeNO 水平有显著负向影响关系，其 *OR* 值分别为 0.332（*95%CI*:0.130～0.850）、0.345（*95%CI*:0.147～0.807）、0.327（*95%CI*:0.135～0.795）；有过敏史、居住地位置为城市中心、居住地位置临近车流量大的主干道、居住地周围有工厂与哮喘患者的 FeNO 水平有显著正向影响关系，其 *OR* 值分别为 4.076（*95%CI*:1.606～10.340）、3.908（*95%CI*:1.468～10.402）、2.689（*95%CI*:1.181～6.123）、2.740（*95%CI*:1.090～6.896）。**结论：**FeNO 值水平测定用于哮喘的日常管理明显受生活环境因素暴露的影响，尤其是烟草暴露情况、过敏情况以及生活环境周围的空气质量影响较大，临床需对相关患者区别对待。

【关键词】 生活环境因素；暴露；FeNO；哮喘；影响因素；

Effects of exposure to environmental factors on exhaled nitric oxide levels in patients with non acute exacerbation of bronchial asthma

Hu Xiaofeng1.3，Cai guangyun2.3 ，Xiao kun1.3， Xu pusheng2.3，Yu chunhong1.3，Lin haihuan1.3
1. Guangzhou First People's Hospital Baiyun Hospital，guangzhou 510450 ,china
2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, guangzhou 510260,china
3. Professional Committee of primary medical treatment and health education of Guangdong Health Management Association, guangzhou 510062,china
[*]Corresponding author: Xu pusheng, Master supervisor，Chief physician, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Deputy Head of respiratory and Critical Care Medicine, Chairman of the professional committee of primary medical treatment and health education of Guangdong Health Management Association; E-mail：13802525927@139.com

【ABSTRACT】 Objective To analyzed the influence of exposure to living environment factors on FeNO level in patients with bronchial asthma in non acute attack period, so as to improve the effectiveness of clinicians in using FeNO to manage asthma. **Methods** Patients in the non-acute episode phase of bronchial asthma attending the Outpatient Department of Respiratory Medicine of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University between July 2018 and June 2020 were included as study subjects, the data were collected through the questionnaire survey, mainly including medical history, demographic data, living environment exposure, lung function, bronchoexcitation or bronchodiastolic test and exhaled nitric oxide. 109 patients with bronchial asthma were divided into three groups, There were 47 cases in the FeNO low level group (FeNO < 25 ppb), 35 cases in the FeNO medium level group (25≤FeNO≤50ppb) and 27 cases in the FeNO high level group (FeNO＞50ppb).Orderly multiclassification Logistic regression analysis was used to explore the environmental factors

affecting the FeNO value level measurement. **Results** The results of multivariate orderly Logistic regression analysis show a history of smoking, family members smoking at home and pet raising have a significant negative relationship between FeNO level among asthma patients, with an *OR* value of 0.332 (*95%CI*:0.130~0.850), 0.345 (*95%CI*:0.147~0.807), 0.327 (*95%CI*:0.135~0.795) ;A history of allergy, living in the center of the city, living on the main road with large traffic flow, living near a factory have a significant positive relationship with the FeNO level among patients with asthma, the *OR* values were 4.076 (*95%CI*: 1.606~10.340), 3.908 (*95%CI*: 1.468~10.402), 2.689(*95%CI*: 1.181~6.123), 2.740 (*95%CI*: 1.090~6.896). **Conclusion** The determination of FeNO value level used in the daily management of asthma is obviously affected by the exposure factors of living environment, especially the tobacco exposure, allergy and the air quality around the living environment have a great impact, so relevant patients need to be treated differently in clinic.

【**Key words**】Living environment exposure; exposure; FeNO; asthma; influence factor

前言

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病，由多种炎症细胞及炎症介质参与[1]，当气道受到外界刺激产生炎症时，其气道上皮细胞中的一氧化氮合酶(NOS)催化 L-精氨酸氧化脱氨基产生大量 NO[2]。由于呼出气一氧化氮（FeNO）的测量安全、无创、简便、重复性好等特点已经被广泛应用于哮喘患者气道炎症的评估[3]，目前 FeNO 被认为是监测哮喘气道炎症极为有效的方法[4]，多用于指导糖皮质激素的使用[5]、预测单克隆抗体的反应性[6]、判断哮喘病情恶化的风险[7]以及对重症哮喘患者的管理等[8]，但 FeNO 的测定结果受到多种因素的影响，这些影响因素导致 FeNO 的检测结果不准确，从而干扰临床医生使用 FeNO 对哮喘的管理。现有研究显示影响 FeNO 的可能因素有性别、年龄、自身环境暴露、烟草接触、生活习惯差异等[8]。国内外仅有极少数研究评估了环境暴露对 FeNO 的影响，故本研究拟分析生活环境因素暴露对支气管哮喘非急性发作期患者 FeNO 值水平的影响，以提高临床医生利用 FeNO 管理哮喘的效能。

1. 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2018 年 7 月至 2020 年 6 月期间，在广州医科大学附属第二医院呼吸内科门诊就诊，依据中国哮喘指南（2016 年版）诊断的支气管哮喘非急性发作期的患者作为研究对象。

1.1.1 入选标准：

（1）汉族，性别不限，年龄 18-70 岁之间。

（2）基于临床症状和肺功能结果，依据中国哮喘指南[9]（2016 年版）诊断的哮喘患者，所有患者肺功能检查需符合以下三者其中一项，提示有可变性气流受限，作为哮喘诊断的肺功能依据。

①支气管激发试验阳性；

②支气管舒张试验阳性（吸入支气管舒张剂后，FEV_1 增加＞12%且 FEV_1 绝对值增加＞200mL）；

③平均每日昼夜（连续 7 天）PEF 变异率＞10%，或 PEF 周变异率＞20%。

（3）能配合完成 FeNO 检测；

（4）自愿配合本项目问卷调查。

1.1.2 排除标准：

①有支气管哮喘、过敏性鼻炎家族史；

②哮喘处于急性发作期；

③患者入选前 4 周内有明确的上呼吸道感染病史；

④伴活动性肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺部感染、肺间质性疾病、肺动脉高压、肺癌、合并全身性疾病以及其他严重的心肺疾病史。

1.2 研究方法

通过问卷调查的方法搜集资料，问卷信息主要包括病史、人口学资料、生活环境暴露情况，并收集肺功能、支气管激发或支气管舒张试验、呼出气一氧化氮的检查资料。问卷内容主要包括：一般资料（性别、年龄、身高、体重）、病史资料（吸烟史、过敏史、家族史、生活环境暴露史）。

1.3 统计学方法

采用 EXCEL 2010 软件建立数据库，使用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析。将数据进行正态性检验，符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示，计量资料符合正态分布且方差齐时，两组间比较采用两独立样本 t 检验，计数资料组间差异用卡方检验，多分类有序 Logistic 回归分析影响因素，$P<0.05$ 影响因素采用为差异具有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般资料情况

将纳入的 109 例支气管哮喘患者，按照美国胸科协会 2011 年《临床实践指南》[13]的 FeNO 水平分级标准进行分组，将所测 FeNO 值分成三组，FeNO 低水平组（FeNO＜25ppb）共 47 例，FeNO 中水平组（25≤FeNO≤50ppb）共 35 例，FeNO 高水平组（FeNO＞50ppb）共 27 例；其一般资料（如表 1）所示。其中男性 50 例，女性 59 例，在性别、年龄、身高、体重三组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1 研究对象一般情况

Table 1 General information of subjects

	FeNO 低水平（n=47）	FeNO 中水平（n=35）	FeNO 高水平（n=27）	χ^2/F	*P* 值
性别					
男性	20	18	12	0.666	0.717
女性	27	17	15		
年龄（岁）	42.49±13.84	48.17±14.59	41.93±17.44	1.835	0.165
身高（cm）	159.19±9.16	162.77±5.83	162.26±8.80	2.302	0.105
体重（kg）	58.74±11.53	63.20±9.25	62.22±11.07	1.948	0.148

2.2 生活环境因素暴露对 FeNO 的影响分析

本研究以 FeNO 等级为因变量，将因变量和自变量进行分组及赋值（如表 2），同时还需要对每一个潜在的影响因素采用卡方检验进行单因素分析，再将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量使用多分类有序 Logistic 回归分析。本研究将所调查的烟草接触与过敏情况、居住地周围环境情况、家居装修与生活日用品情况、家居其他生活环境情况共 16 个潜在的影响因素进行单因素分析，结果显示有 7 个因素的 $P<0.05$（如表 3）。因此，可将这 7 个因素使用多分类有序 Logistic 回归分析，对变量进行平行线检验结果为 $\chi^2=5.937$，$P=0.547$ 满足多分类有序 Logistic 回归平行性假设条件，多因素分析结果显示（如表 4），将其可视化后（如图 1）所示。

表 2 变量赋值表

Table 2 Variable assignment table

变量	分组及赋值
因变量	
FeNO 等级	低水平=1,中水平=2，高水平=0
自变量	
有无吸烟史	有=1，无=0
家人在家是否吸烟	是=1，否=0
有无过敏史	有=1，无=0
居住地位置	城市中心=1，郊区=0
居住地离车流量大的主干道位置	临近主干道=1，远离主干道=0
居住地周围有无工厂	有=1，无=0
居住房屋楼层	＜9 层=1，≥9 层=0
房屋居住年限	≤2 年=1，＞2 年=0

床单、被（枕）套清洗晾晒的频度	≤1 月/次=1，>1 月/次=0
家中窗帘材料	棉麻类=1，其他=0
家中有无盆栽花草	有=1，无=0
家中垃圾桶有无定期清洗	有=1，无=0
家中有无饲养宠物	有=1，无=0
家中有无蟑螂	有=1，无=0
厨房垃圾有无当天处置	有=1，无=0
家中是否有毛绒玩具	有=1，无=0

表 3 生活环境因素暴露对支气管哮喘非急性发作期患者 FeNO 值水平影响的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of the effect of exposure to living environment factors on FeNO level in patients with bronchial asthma in non acute attack stage

因素		FeNO 低水平（n=47）	FeNO 中水平（n=35）	FeNO 高水平（n=27）	χ^2	P
吸烟史	有	19	7	4	7.101	0.029
	无	28	28	23		
家人在家是否吸烟	是	25	10	6	8.806	0.012
	否	22	25	21		
过敏史	有	7	7	12	8.666	0.013
	无	40	28	15		
居住地位置	城市中心	29	29	23	6.926	0.031
	郊区	18	6	4		
居住地离车流量大的主干道位置	临近主干道	24	10	6	7.606	0.022
	远离主干道	23	25	21		
居住地周围有无工厂	有	19	5	3	10.949	0.004
	无	28	30	24		
居住房屋楼层	<9 层	36	27	20	0.088	0.957
	≥9 层	11	8	7		
房屋居住年限	≤2 年	12	6	3	2.442	0.295
	>2 年	35	29	24		
床单、被（枕）套清洗晾晒的频度	≤1 月/次	29	23	16	0.287	0.866
	>1 月/次	18	12	11		
家中窗帘材料	棉麻类	29	26	17	1.570	0.456
	其他	18	9	10		
家中有无盆栽花草	有	33	20	15	2.174	0.337
	无	14	15	12		
家中垃圾桶有无定期清洗	有	37	28	23	0.478	0.787
	无	10	7	4		
家中有无饲养宠物	有	22	9	4	9.020	0.011
	无	25	26	23		
家中有无蟑螂	有	35	21	20	2.311	0.315
	无	12	14	7		
厨房垃圾有无当天处置	有	35	28	17	2.314	0.314
	无	12	7	10		
家中有无毛绒玩具	有	22	14	7	3.137	0.208
	无	25	21	20		

表 4 生活环境因素暴露对支气管哮喘非急性发作期患者 FeNO 值水平的影响

Table 4 Effect of exposure to living environment factors on FeNO level in patients with bronchial asthma in non acute attack stage

变量		B	标准误	*Wald*	*P* 值	*OR* 值	(95% *CI*)	
常数项	截距 1	0.504	0.529	0.907	0.341	1.655	0.587	4.665
	截距 2	2.470	0.583	17.957	0.000	11.822	3.773	37.077
吸烟史	有	-1.103	0.480	5.285	0.022	0.332	0.130	0.850
	无	–	–	–	–	–	–	–
家人在家是否吸烟	是	-1.064	0.434	6.019	0.014	0.345	0.147	0.807
	否	–	–	–	–	–	–	–
过敏史	有	1.405	0.475	8.746	0.003	4.076	1.606	10.340
	无	–	–	–	–	–	–	–
居住地位置	城市中心	1.363	0.499	7.447	0.006	3.908	1.468	10.402
	郊区	–	–	–	–	–	–	–
居住地离车流量大的主干道位置	临近主干道	0.989	0.420	5.551	0.018	2.689	1.181	6.123
	远离主干道	–	–	–	–	–	–	–
居住地周围有无工厂	有	1.008	0.471	4.591	0.032	2.740	1.090	6.896
	无	–	–	–	–	–	–	–
家中有无饲养宠物	有	-1.117	0.452	6.092	0.014	0.327	0.135	0.795
	无	–	–	–	–	–	–	–

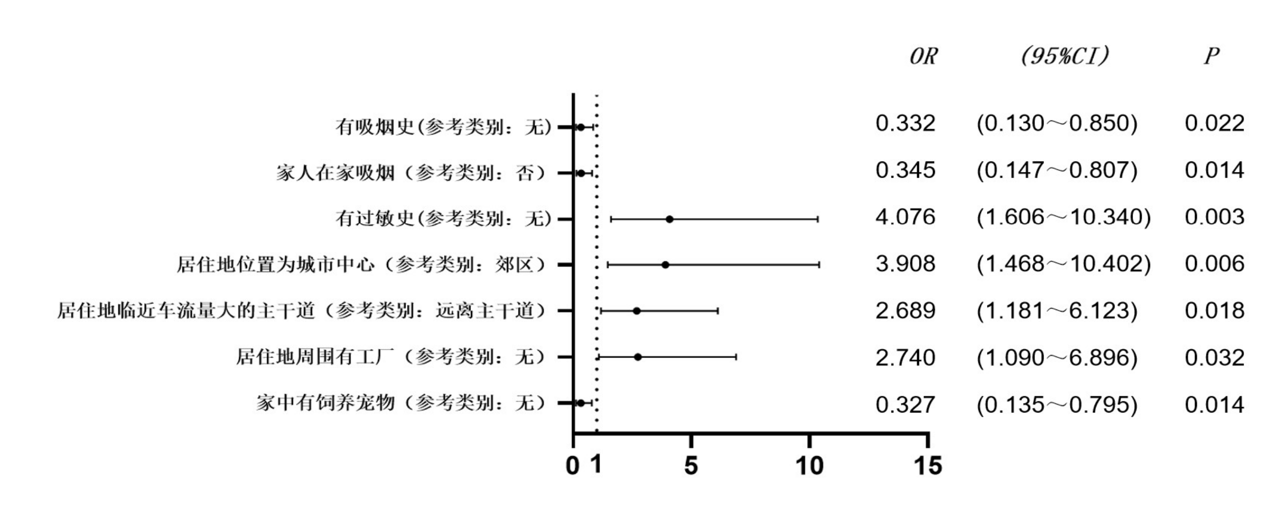


图 1 生活环境因素暴露对支气管哮喘非急性发作期患者 FeNO 值水平的影响

Figure 1 Effect of exposure to living environment factors on FeNO level in patients with bronchial asthma in non acute attack stage

多分类有序 Logistic 回归分析结果显示有吸烟史、家人在家吸烟、家中有饲养宠物与哮喘患者的 FeNO 水平有显著负向影响关系，其 *OR* 值分别为 0.332（*95%CI*:0.130～0.850）、0.345（*95%CI*:0.147～0.807）、0.327（*95%CI*:0.135～0.795），有吸烟史、家人在家吸烟、家中有饲养宠物的人群 FeNO 值水平更低，使用 FeNO 值管理哮喘的效能可能更差；有过敏史、居住地位置为城市中心、居住地位置临近车流量大的主干道、居住地周围有工厂与哮喘患者的 FeNO 水平有显著正向影响关系，其 *OR* 值分别为 4.076（*95%CI*:1.606～10.340）、3.908（*95%CI*:1.468～10.402）、2.689（*95%CI*:1.181～6.123）、2.740（*95%CI*:1.090～6.896），有过敏史、居住地位置为城市中心、居住地位置临近车流量大的主干道、居住地周围有工厂的人群 FeNO 值水平更高，使用 FeNO 值管理哮喘的效能可能更低。

3. 讨论

呼出气一氧化氮(FeNO)目前被认为是气道炎症的重要生物标志物[10]，由于其安全、无创、便捷、重复性好等优点在临床上得到了广泛的应用[11]，《GINA 指南(2020 年版)》[12]等指南提出，FeNO 的测定可以支持启动 ICS 的决定；美国胸科协会（ATS）[13]指南提出 FeNO 可作为气道高反应性的替代指标；但 FeNO 的测定结果受到多种因素的干扰，这些影响因素导致 FeNO 测定的结果不准确，从而干扰临床医生使用 FeNO 对哮喘进行管理[8]。因此评估 FeNO 的影响因素对于哮喘的诊断、治疗以及预后判断均具有重要的意义[8]。通过阅读大量文献发现，国内外仅有极少数研究评估了环境暴露对 FeNO 的影响，为此，笔者希望通过分析生活环境暴露对 FeNO 值水平测定的影响因素，以提高临床医生利用 FeNO 管理哮喘的效能。

在 2014 年欧洲共识指出主动或被动吸烟使 FeNO 值降低 30%~60%[14]。国外 Bobrowska-Korzeniowska 的研究显示暴露于烟草烟雾的患者其 FeNO 水平明显低于那些未暴露于烟草烟雾的儿童，暴露于被动吸烟的哮喘儿童与未暴露于被动吸烟的哮喘儿童相比，FeNO 水平显著降低[15]，还有研究发现吸烟可以迅速增加肺阻抗以及降低 FeNO 水平[16]。国内研究者张勃在吸烟对慢性咳嗽患者 FeNO 的影响中同样证实了吸烟组的 FeNO 水平明显低于从不吸烟组[17]。本研究发现有吸烟史、家人在家吸烟与哮喘患者的 FeNO 水平呈显著负相关，这与目前国内外的研究基本一致。长期吸烟或被动吸烟导致 FeNO 值降低，可能的原因是烟草抑制了 NO 合酶的活性，减少了 NO 的产生[8]，吸烟所致氧化应激消耗了 NO，以及烟草烟雾导致气道局部渗透压的变化降低了 FeNO 的浓度[15]，还有可能为吸烟导致呼吸道上皮细胞黏膜坏死脱落等因素使得 NO 的产生下降[44]，从而导致 FeNO 的检测值偏低。因此，在进行 FeNO 检测前 1 h 禁止主动吸烟以及避免被动吸烟，并且记录长期主动或被动吸烟的情况[8]，同时临床医生在使用 FeNO 对哮喘进行管理时，应详细询问吸烟史、全面评估吸烟对 FeNO 检测值的影响。此外，本研究还发现家中有饲养宠物与哮喘患者的 FeNO 水平呈负相关，这可能是宠物毛发、皮屑等引起气道痉挛收缩，气体扩散面积减少、气道壁增厚，使 NO 的弥散速率降低，导致 FeNO 的检测值下降，目前相关的研究少见，其具体原因还需要更深入的探索。

刘江海[18]在道路交通环境空气污染对呼出气一氧化氮的影响研究中发现交通环境污染物暴露可导致气道炎症指标 FeNO 值增大，且 FeNO 值的变化具有滞后效应，在暴露后 4 小时达到最大值，使用全过滤呼吸面罩可以改善交通环境污染对 FeNO 的影响。本研究显示居住地位置为城市中心、居住地位置临近车流量大的主干道、居住地周围有工厂与哮喘患者的 FeNO 水平呈显著正相关，这可能是当人们居住在城市中心、工厂周围、车流量大的主干道时，所接触到的空气污染物也相应增多，短期或长期暴露于空气污染物中的 PM2.5、PM10、NO、CO 和苯等可以引起 FeNO 的检测值发生变化，这种现象已经得到了国外研究者的证实，并且发现 FeNO 的检测值与空气中的气体污染物呈显著正相关，空气污染物的参数值越高，所检测到 FeNO 值就越高[2]。尽管空气污染物暴露对气道炎症的影响机制还未完全清楚，基于目前的研究，考虑最大的原因可能是空气中的气体污染物诱导机体氧化应激后激活某些转录因子，继而引起炎性细胞因子分泌及炎性细胞募集，促进一氧化氮合酶(NOS)催化 L-精氨酸氧化脱氨基途径，从而增加了 NO 的产生[2]导致 FeNO 的检测值偏高，这提示临床医师在使用 FeNO 管理哮喘时，应详细询问居住地环境情况，针对居住地为城市中心、工厂周围、车流量大的主干道的这类人群使用 FeNO 对哮喘的管理时需慎重考虑其生活环境周围空气质量的因素造成 FeNO 值出现的偏差。国外有研究报道过敏性疾病可以使 FeNO 增加[19]，国内研究者唐维的研究提出 FeNO 增高与吸入过敏原阳性有关[20]，本研究发现有过敏史的哮喘患者与无过敏史的哮喘患者相比，有过敏史的哮喘患者的 FeNO 水平显著高于无过敏史的。其最主要的原因可能是有过敏史的哮喘病人长期暴露在过敏原的条件下，机体通过启动 TH2 途径[21]，分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子水平升高[22]，在这些细胞因子中 IL-4 诱导 IgE 的生成[23]，IL-5 促进骨髓嗜酸性粒细胞（EOS）的生成增多和肺内聚集[24]，IL-13 参与气道高反应性[25]，产生的这些炎症介质又进一步刺激支气管壁气道上皮细胞、T 细胞、巨噬细胞等，使一氧化氮合酶上调，导致气道内 NO 增多，使得 FeNO 的检测值偏大。因此，对于有过敏史的哮喘患者，建议完善过敏原检查，避免接触过敏原，同时对于有过敏史的哮喘患者尽量避免使用 FeNO 检测来进行哮喘的管理。

4. 结论

FeNO 值水平测定用于哮喘的日常管理明显受生活环境暴露因素的影响，尤其是烟草暴露情况、过敏情况以及生活环境周围的空气质量影响较大，临床需对相关患者区别对待。

本文无利益冲突。

参考文献

[1]吴雪，张彩苹. 奥玛珠单抗在支气管哮喘中的应用现状 [J]. 国际呼吸杂志，2021，41(10)：783-787. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20200510-00380.

[2]]Ji N,Fang M,Baptista A,et al. Exposure to traffic-related air pollution and changes in exhaled nitric oxide and DNA methylation in arginase and nitric oxide synthase in children with asthma.[J]. Environmental health : a global access science source,2021,20(1):
[3]陈伟伟，王洪武，周云芝等．呼出气一氧化氮在中央型气道疾病气管镜治疗前后的变化 [J]．国际呼吸杂志,2020, 40 (09): 675-678. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20190910-01270
[4]Li YiHan,Yu ChenJie,Qian XiaoYun,et al. The correlation between FeNO and nNO in allergic rhinitis and bronchial asthma.[J]. Medicine,2021,100(39):
[5]Josep Darbà, Ascanio M , Syk J , et al. Economic Evaluation of the Use of FeNO for the Diagnosis and Management of Asthma Patients in Primary Care in Sweden[J]. ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2021, 13:289-297.
[6]Chung Kian Fan. Increasing utility of FeNO as a biomarker of type-2 inflammation in severe asthma[J]. The Lancet Respiratory Medicine,2021,9(10):
[7]Busse William W,Wenzel Sally E,Casale Thomas B,et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis[J]. The Lancet Respiratory Medicine,2021,9(10):
[8]中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会，中国哮喘联盟．呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识 [J]．中华医学杂志, 2021, 101(0) : 1-23. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210210-00408.
[9]沈华浩.支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(09):675-697.
[10]MD Cicco, Peroni D G , V Ragazzo, et al. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma[J]. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2021,21(2):
[11]中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组．儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版) [J]．中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6) : 417-423. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210127-00114.
[12]Global Initiative For Asthma.Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. [2020-09-01]. https://www.ginasthma.org.
[13] Dweik R , Boggs P , Erzurum S , et al. American thoracic society committee on interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. 2011.
[14]BjermerL, AlvingK, DiamantZ, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases[J]. Respir Med, 2014, 108(6): 830-841. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.005.
[15]Bobrowska-Korzeniowska,I. Stelmach,A. Brzozowska,J. et al.The effect of passive smoking on exhaled nitric oxide in asthmatic children[J]. Nitric Oxide,2019,86:
[16]Kougias M , Vardavas C I , Anagnostopoulos N , et al. The acute effect of cigarette smoking on the respiratory function and FENO production among young smokers.[J]. Experimental Lung Research, 2013, 39(8):359-364.
[17]张勃，白吉明，王少飞等．吸烟对慢性咳嗽患者 FeNO 与小气道功能的影响[J]．环境卫生学杂志，2021,11(01):67-70.DOI:10.13421/j.cnki.hjwsxzz.2021.01.013.
[18]刘江海．道路交通环境空气污染对呼出气一氧化氮的影响研究[D].中国环境科学研究院,2015.
[19]Tiago António Queirós Jacinto,João Fonseca,Björn Bake,et al. Consistent effects of atopy and smoking on FeNO in American and European large population-based samples[J]. European Respiratory Journal,2019,54(s63):
[20]唐维，张蕾，艾涛等.喘息婴幼儿潮气肺功能、呼出气一氧化氮及过敏原研究[J].国际呼吸杂志,2021,41(01):17-23.
[21]邵洁,A.Purohit，石学耕,等．哮喘患者全血在尘螨主要过敏原刺激下辅助性 T 淋巴细胞 1/辅助性 T 淋巴细胞 2 细胞内细胞因子的表达与偏移[J]．上海医学，2005, 28(8):637-637.
[22] Rijavec M , Krumpestar T , Krgat S , et al. T2-high Asthma, Classified by Sputum mRNA Expression of IL4, IL5, and IL13, is Characterized by Eosinophilia and Severe Phenotype[J]. Life, 2021, 11(2):92.
[23]Masaki Kashiwada,Deborah M. Levy,et al. IL-4-Induced Transcription Factor NFIL3/E4BP4 Controls IgE Class Switching[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2010,107(2):
[24]王长征．白细胞介素—5 在嗜酸性粒细胞生成和组织分布中的作用[J]．国际输血及血液学杂志，1994, 017(005):276-279.
[25]程丹，陈恒睿，王梦玫等．白细胞介素-13 对人支气管上皮细胞 SPDEF 表达的影响及 SPDEF 在哮喘气道黏液高分泌中的作用[J]．临床内科杂志，2020, 037(001):53-56.